

1941

9

THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

NGUYEN-THE-DAI

Né le 25 Août 1915, à Hân-Thiên, Province de Nam-Dinh (Tonkin)

Contribution à l'Etude du Traitement
DES SEPTICÉMIES A GERMES GRAM NÉGATIF
OU SANS GERMES VISIBLES
PAR LES

Injectons intra-veineuses de Gonacrine

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS

MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR
289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1940

THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR
NGUYEN-THE-DAI

Né le 25 Août 1915, à Hân-Thiên, Province de Nam-Dinh (Tonkin)

Contribution à l'Etude du Traitement
DES SEPTICÉMIES A GERMES GRAM NÉGATIF
OU SANS GERMES VISIBLES

PAR LES
Injectons intra-veineuses de Gonacrine

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS
MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR
289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1940

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée.....	HENRI BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CHIRAY.
Clinique médicale	FIESSINGER.
»	ABRAMI.
»	LOEPER.
»	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
»	GOSSET.
»	GRÉGOIRE.
»	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
»	JEANNIN.
»	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose.....	TROISIÈRE.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
Clinique de cardiologie.....	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie.....	Clôvis VINCENT.
Assistance médico-sociale.....	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
»	MULON.
»	OLIVIER.
»	SANNIÉ.
»	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgic.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne) ..	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin) ..	Hydrologie.
BONNET	Bactériologie.
BOULANGER	Chimie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BROUET	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CACHERA	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.
COSTE	Pathologie médicale.
COUVELAIRE	Urologie.
DELARUE	Anat. pathologique.
DELAY	Pathologie médicale.
DEGREZ	Physique.
DESOILLE	Médecine légale.
DIGONNET	Obstétrique.
DOGNON	Physique.
FEVRE	Pathologie chirurgic.
FUNCK	Pathologie chirurgic.
GALLIARD	Parasitologie.
GARCIN	Pathologie médicale.
M ^{lle} GAUTHIER-VILLARS	Anat. pathologique.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.

MM.	
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-Rhino-Laryngol.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL	Obstétrique.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathol. expérimentale.
LENEGRE	Pathologie médicale.
Mlle J. LÉVY	Pharmacologie.
MARCHAL	Pathologie médicale.
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgic.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PATEL	Pathologie chirurgic.
PETIT-DUTAILLIS ..	Pathologie chirurgic.
RENARD	Ophtalmologie.
RICHET	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgic.
SICARD	Pathologie chirurgic.
SOULIE	Pathologie médicale.
SUREAU	Obstétrique.
TURPIN	Pathologie médicale.
WILMOTH	Pathologie chirurgic.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS À L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgic.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgic.

MM.	
LARDENNOIS	Pathologie chirurgic.
LE LORIER	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique Médicale.
BRULÉ	
CATHALA	
CHABROL	
CHEVALLIER	
DONZELOT	
HUGUENIN	
LAROCHE (Guy)	
LIAN	
MOREAU	
PIEDELIEVRE	
SEZARY	
DUVOIR	
GASTINEL	

MM.	
BASSET	} Clinique Chirurgicale.
BROCC	
CADENAT	
GATELLIER	
DE GAUDART D'ALLAINES	
LEVEUF	
MOULONGUET	
MOURE	} Clinique Obstétricale.
QUENU	
ECALLE	
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé..	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A M. LE PROFESSEUR LEMIERRE
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui a daigné nous honorer de la pré-
sidence de cette thèse.*

*Hommage de notre reconnaissance res-
pectueuse,*

A MON MAITRE
M. LE DOCTEUR LÉON TIXIER
Médecin des Hôpitaux

*Qui nous a inspiré la thèse et prodigué
ses conseils.
Hommage de notre profonde gratitude.*

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A MA FAMILLE

A MON ONCLE NGUYEN-THE-PHU

AUX MIENS ET À TOUS MES AMIS

A MES MAITRES A LA FACULTÉ
DE MÉDECINE

A MES MAITRES DES HOPITAUX

Stage hospitalier

1932-1933	Professeur CUNÉO Professeur CARNOT
1933-1934	Professeur GOSSET Professeur CARNOT
1934-1935	Docteur TIXIER

Externat

1935-1936	Professeur Agrégé LEVEUF
1936-1937	Professeur MARION Docteur A. TZANCK
1937-1938	Docteur ROUX-BERGER Docteur DEVRAIGNE
1938-1939	Docteur TIXIER

INTRODUCTION

La chimiothérapie des maladies infectieuses prend de jour en jour une place plus importante dans le bagage du thérapeute.

Les dérivés sulfamidés, les derniers venus, actifs et maniabes, jouissent ces dernières années d'une renommée méritée. A côté d'eux, il nous a paru, que ceux du jaune d'acridine, malgré des succès certains, n'ont pas la faveur des praticiens.

Depuis les premiers travaux de K. Bohland sur l'emploi des dérivés acridiniques dans le traitement des infections, de nombreuses publications, tant françaises qu'étrangères, tant au point de vue expérimental qu'au point de vue clinique, dans l'ensemble assez concordantes, ont montré les qualités bactéricides puissantes de la gonacrine.

A l'heure actuelle, avec l'usage répandu des dérivés du soufre, on a relevé des cas de sulfamido-résistance, quelque soit la voie d'introduction du produit. Ces cas s'observent surtout dans les septicémies graves à germes Gram négatif tel que les Méningocoques B, les Méliocoques, ou sans germes décelables.

Alors que les sulfamides sont sans spécificité, la Gonacrine, par son affinité particulière pour les

germes ne prenant pas le Gram, permet dans ces infections de réussir après échec des autres thérapeutiques.

Bien que les accidents aient été signalés, il ressort des différentes études, qu'ils dépendent surtout de la dose, de l'élimination du produit et de l'état du foie et du rein. La question de tolérance individuelle semble jouer davantage que la toxicité réelle du produit à des doses thérapeutiques.

Nous voulons, dans ce modeste travail, présenter quelques cas guéris par la Gonacrine, après échec d'autres traitements, et montrer qu'elle mérite une place à côté des sulfamides.

HISTORIQUE

Erhlich, en étudiant l'action des substances colorantes sur les trypanosomes, est arrivé peu à peu à isoler une diamino-acridine, préparée par Benda, en Allemagne, sous le nom de trypafladine, le produit est, en réalité, sans action dans la maladie du sommeil.

Le pouvoir bactéricide de la Gonacrine a été reconnu par Browning dans le traitement des plaies. Bohland eut le premier l'idée de l'employer en injections intra-veineuses dans les maladies graves.

Depuis, les observations se sont multipliées. Essayée avec succès dans la blennorragie, la Gonacrine a été utilisée dans diverses infections. A l'heure actuelle, malgré l'apparition de nouveaux médicaments, la Gonacrine reste encore indiquée dans le traitement des septicémies graves à germes Gram négatif, et on a obtenu de véritables résurrections.

CHAPITRE PREMIER

OBSERVATIONS

OBSERVATION. — Gérard M..., 9 mois, est soigné depuis quelques jours pour des troubles digestifs s'accompagnant d'hyperthermie. En raison de l'apparition récente de raideur de la nuque, une consultation, le 17 Novembre 1939, a été provoquée.

Le diagnostic de Méningite Cérébro-Spinale du nourrisson ne fait aucun doute, la ponction lombaire ramène d'ailleurs un liquide céphalo-rachidien notablement hypertendu et louche. L'enfant est aussitôt mis à l'ingestion de Néo-Cocyl. Dès le lendemain 18 novembre, l'amélioration est nette, diminution de la raideur de la nuque, baisse de la température à 38°2. Mais la mère de l'enfant étant seule, la personne qui la secondait refusant de venir l'aider en raison d'une contagion éventuelle, l'enfant est adressé pour soins ultérieurs au pavillon de Médecine C, à l'hôpital des Enfants-Malades (service du Docteur Tixier).

Le 19 novembre, le tableau est celui de la Méningite Cérébro-Spinale, classique, avec raideur de la nuque, état de souffrance, fixité du regard, et cris plaintifs dès que l'enfant est examiné.

Ponctions lombaires. — Le 17 novembre 1939 (faite par M. Lesure), liquide louche, 444 leucocytes par mm³, dans la proportion de 92 polynucléaires et 8 lymphocytes, assez nombreux diplocoques Gram négatif, rarement intra-cellulaires.

Culture de méningocoques (pas d'identification). Albumine 0,98. B.W. négatif.

Le 19 novembre. Liquide trouble, nombreux polynucléaires et mononucléaires, rares diplocoques Gram négatif.

Le 20 novembre. Nombreux polynucléaires, rares diplocoques Gram négatif ; cultures positives au méningocoque (colonies rares).

Le 21 novembre. 30 milligrammes pour mille de sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien.

Le 22 novembre. Nombreux leucocytes : 75 % de polynucléaires, 25 % de mononucléaires, rares diplocoques Gram négatif. Culture positive de méningocoque.

Le 23 novembre. Nombreux polynucléaires, assez nombreux diplocoques Gram négatif. Culture : méningocoque B.

Le 25 novembre. Nombreux polynucléaires, quelques diplocoques Gram négatif, culture de méningocoque B. 45 milligrammes de sulfamide pour mille.

Le 27 novembre. Nombreux polynucléaires. Rares diplocoques Gram négatif, culture négative.

Le 30 novembre. Hématies, nombreux polynucléaires et quelques mononucléaires. Rares méningocoques. Culture : rares colonies de méningocoques.

Le 1^{er} décembre. Assez nombreux polynucléaires, quelques lymphocytes, pas de germes visibles. Culture négative.

Le 3 décembre. Liquide presque clair, 160 éléments par mm³ : 70 polynucléaires, 30 lymphocytes, pas de germes visibles.

Le 8 décembre. Liquide clair, quelques hématies, 15 éléments par mm³ : 90 lymphocytes, 10 polynucléaires. Pas de germes visibles.

Traitement. — Dès le 17 décembre, l'enfant reçoit 5 demi-comprimés de Néo-Coccyll.

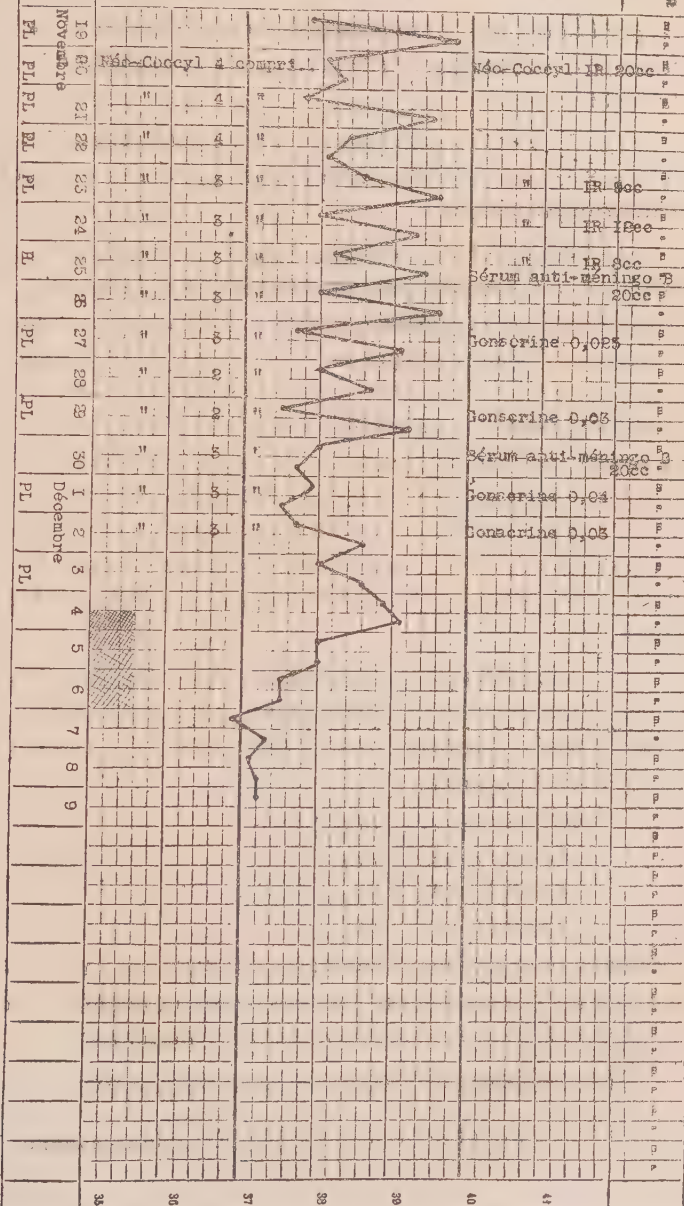
Du 19 au 25 novembre 1939. Traitement uniquement sulfamidé : 9 gr. « per os » de 1162 F, aux doses de 2 gr. les

Malade M. Girard 2 mois HOPITAL des Enfants-Malades

Salle Néckerline C

N°

JOURS DE LA MALADIE
R. 100 P. 100 T. 100



Observations

20, 21, 22 ; de 1 gr. 50 les 23 et 24, et 20 cc. intra-rachidien le 20 ; 9 cc. le 23 et 12 cc. le 24 novembre. En raison de la persistance des méningocoques dans le L.C.R. et de cultures positives, malgré un taux assez élevé de sulfamide dans le L.C.R.,

Le 25 novembre. On associe 1 gr. 50 de sulfamide « per os » à 8 cc. de sulfamide intra-rachidien, et 20 cc. de sérum antiméningococcique.

Le 26 novembre. L'enfant est dans un état des plus alarmant, il est subconscient, s'alimente avec difficulté. Il est évident que le sulfamide est tout à fait inopérant, puisque les signes cliniques s'aggravent et que le L.C.R. contient encore des germes virulents qui donnent des colonies sur les lieux de culture. L'un de nos assistants, en raison de l'état désespéré de l'enfant, conseille même de cesser toute thérapeutique. Se souvenant d'un cas antérieur qui avait, contre toute attente, rapidement guéri après injection intra veineuse de Gonacrine, le Docteur Tixier décida de tenter une dernière médication en utilisant le jaune d'acridine intra-veineux.

Du 2 novembre au 2 décembre 1939. On fait 4 injections intra-veineuses de solution de jaune d'acridine (Gonacrine), 2 sont faites dans la jugulaire externe, 2 dans le sinus longitudinal supérieur :

La 1^{re} le 27 : 2 cg. 50.

La 2^e le 25 : 3 cg.

La 3^e le 1^{er} : 4 cg.

La 4^e le 2 : 3 cg.

pendant cette période, l'enfant reçoit 8 gr. de 1162 F « per os », 1 gr. à 1 gr. 50 par jour, et le 30 novembre 20 cc. de sérum antiméningococcique B dans les muscles.

Le 29 novembre, l'enfant a eu des convulsions.

Le 30 novembre. Une monoplégie du bras gauche.

Le 1^{er} décembre. Les signes s'atténuent progressivement, la raideur diminue, l'enfant s'intéresse de nouveau au monde extérieur, il s'alimente mieux. la monoplégie régresse, le L.C.R. est moins trouble, il ne contient plus de germes.

Le 3 décembre. L'enfant présente un L.C.R. presque clair, avec réaction cellulaire modérée. Il est cliniquement guéri de sa méningite.

Du 3 au 6 décembre. La température remonte. Celle-ci est liée à une réaction sérique d'intensité moyenne, mais qui s'accompagne cependant d'une forte convulsion dans le milieu de la journée.

Du 6 au 13 décembre. L'enfant peut être considéré comme normal, les convulsions ne se sont pas reproduites, le L.C.R. redevenu clair avec une réaction cytologique insignifiante (lymphocytaire). La température est stabilisée à 37°; à part une légère ascension à 38°2 le 10 décembre. Si bien que l'enfant est repris par ses parents le 13 décembre. Pendant cette longue période, la chute du poids n'a été que de 200 gr. : 6 kg 900 à l'entrée et 6 kg 700 à la sortie.

Méningococcémies

OBSERVATION N° 1 (Darre, Albot, Berdet, Lafaille). — Gui... Jean, 23 ans.

Début par accès pseudo-palustres, douleurs musculaires, articulaires, céphalée, fièvre, érythème noueux, myalgies, herpès labial.

Hémoculture positive au méningocoque B.

P.L.: lymphocytes, 19 éléments au mm³ sans microbes. Echec de la sérothérapie anti-méningococcique intra-rachidienne et intra-musculaire, des injections intra-veineuses d'électrargol, du vaccin anti-Ducrey, d'auto-vaccin.

4 injections de Trypaflavine intra-veineuse de 0 gr. 10,

0 gr. 40, 0 gr. 50, 0 gr. 50 ; chute de la température, amélioration dès la 2^e injection.

OBSERVATION N° 2 (Darre, Albot, Berdet, Lafaille). — Z... Louis, 35 ans.

Début de la maladie à allure typhoïde, puis pseudo-palustre avec accès quotidiens et myalgies, érythème, asthénie, amaigrissement.

2 hémocultures négatives.

Prélèvement du mucus naso-pharyngé : méningocoque B. Echec du sérum anti-méningocoque, du vaccin, de l'électrargol, du salicylate de soude.

4 injections intra-veineuses de Trypaflavine : 0 gr. 10, 0 gr. 20, 0 gr. 30, 0 gr. 40 ; dès la deuxième injection chute de la fièvre, amélioration.

OBSERVATION N° 3 (Reilly, Coste). — Méningococcémie à forme pseudo-palustre résistant au sérum anti-méningococcique B, et à l'endoprotéine employée précocement. Injections intra-veineuses de gonacrine un jour sur deux de 5 cc., les accès d'abord espacés sont supprimés par les injections quotidiennes.

OBSERVATION N° 4 (Reilly, Coste). — Méningococcémie à forme typhoïde, puis pseudo-palustre, avec arthrite après un stade méningé, guérison de la méningite purulente par l'endoprotéine intra-rachidienne, mais persistance des accès. D'abord injection de 5 cc. de Gonacrine sans résultat, puis cure quotidienne de 5 cc. Guérison.

OBSERVATION N° 5 (Péhu, Mlle Lambert). — Enfant de 2 ans et demi.

Début de méningite cérébro-spinale.

P.L. : liquide eau de riz, méningocoques, polynucléaires

en partie dégénérés, hypoglycorachie marquée, hyperalbuminose à 2 gr. Echec du sérum anti-méningococcique, intra-rachidien (100 cc.) et intra-musculaire (100 cc.), liquide céphalo-rachidien toujours purulent, agitation et cris aux dernières injections ; état général aggravé. Injection intra-rachidienne d'une solution de 1/50.000 de Gonacrine : 1 cc., 2 cc., 2 cc., 1 cc. $\frac{1}{2}$, amélioration du liquide céphalo-rachidien et des signes méningés dès la 3^e injection. Le L.C.R. devient limpide après la 4^e injection. Nouvelle poussée thermique et éruption sérique, existence d'une hypermétropie bilatérale, d'une amblyopie gauche par défaut d'usage, strabisme convergent, ce dernier persiste après 15 jours d'apyrexie.

OBSERVATION N° 6 (Veillon, R. Martin, E. Roux). — Début par myalgie, fièvre à titre pseudo-palustre, éruption discrète papulo-noueuse.

Hémoculture négative, méningocoque B. Echec de l'aspirine, quinine, 4 injections de jaune d'acridine : 0 gr. 10, 0 gr. 20, 0 gr. 20, 0 gr. 20, dès la 2^e injection : chute brusque et définitive de la température à 37°.

OBSERVATION N° 7 (Laignel-Lavastine, Frumosan). — Tableau de méningite cérébro-spinale vérifiée par la ponction lombaire, présence de méningocoques dans le L.C.R., sérothérapie anti-méningococcique polyvalente : 40 cc. par injection, au total 300 cc. intra-musculaire et 300 cc. intra rachidien. Injection intra-veineuse de trypaflavine : 8 cc. à la première, 10 cc. les jours suivants, soit en tout 78 cc., il en est persisté une pigmentation de la peau.

OBSERVATION N° 8 (H. Eschbach). — Sujet de 20 ans.

Méningite cérébro-spinale traînante.

Echec du sérum. Injections intra-rachidiennes de jaune d'acridine, 3 injections de 10 cc. de solution à 1/20.000.

OBSERVATION N° 9 (H. Eschbach). — Sujet de 30 ans.

Méningite à méningocoque C : culture positive et agglutination positive à 1/250.

Injection intra-rachidienne de 5 cc. de la solution de jaune d'acridine à 1/20.000, suivie de vaccination.

OBSERVATION N° 10. — Sujet de 28 ans.

Méningite à rechutes, avec guérison apparente après sérothérapie. 2 injections sous-occipitales de 10 cc. de la solution de jaune d'acridine. Guérison.

OBSERVATION N° 11 (Docteur Tixier). — Homme de 23 ans.

Début par l'arthrite de l'épaule gauche, puis signes de septicémie à type pseudo-palustre. Echec de la quinine méthane ; splénomépalie, éruptions cutanées. Hémoculture négative. Examen du pharynx : méningocoque B. 4 injections de Gonacrine suivies de la chute de la température à 37° ; injection de consolidation, soit en tout 1 gr. 10.

OBSERVATION N° 12 (Friedmann, Delcher). — Femme de 53 ans.

État infectieux marqué, avec éruptions aux membres inférieurs, herpès, température intermittente sans signes méningés, hémoculture : méningocoque. Après deux mois d'évolution sans tendance à la guérison. Injection de 0 gr. 30 à 0 gr. 50 de Trypaflavine. Guérison.

OBSERVATION N° 13 (Coste). — Jeune fille de 16 ans.

Septicémie à méningocoque B ; hémoculture positive. 17 injections quotidiennes de 0 gr. 10 de Gonacrine. Guérison.

OBSERVATION N° 14 (Coste). — Homme de 41 ans.

Méningite cérébro-spinale, guérie par l'endoprotéine ;

syndrome septicémique (sans hémoculture), guérison après 11 injections de 0 gr. 10 de trypaflavine.

OBSERVATION N° 15 (Fornara). — Fillette de 4 ans.

Méningococcémie et méningite purulente à méningocoque B. Très légers symptômes méningés et courbe fébrile pseudo-palustre. Examen bactériologique : méningocoque B. En plus de la vaccination et de la sérothérapie : injection de trypaflavine intra-veineuse et intra-rachidienne. Guérison après 11 jours de traitement.

Mélitococcies

Dès 1927, Izar, a relaté une cinquantaine de cas de fièvre ondulante choisis parmi les plus sévères où le jaune d'acridine s'est montré actif dès la première injection ; depuis, les observations se sont multipliées.

OBSERVATION N° 1 (Professeur Lemierre, Mahoudeau).
— Femme de 26 ans.

Etat fébrile avec fièvre à 39°-40°, frissons, chaleur, céphalée, sueur profuse, sommeil agité, urines foncées, sans albumine ni sucre. Evolution avec rémissions. Hémoculture après repiquage : *Melitensis* abortus. Séro-diagnostic : négatif pour Eberth et Paras, positif pour *Brucella* abortus au 1/1500. Intra-dermo-réaction positive. 2 injections de Trypaflavine : 0 gr. 10 puis 0 gr. 20. Chute brusque de la température avec euphorie, appétit. Existence d'une psychose post-infectieuse. Urée sanguine avant et après injection : 0 gr. 19 pour 1.000.

OBSERVATION N° 2 (L. Bethoux). — Femme de 20 ans.
Contaminée par sa mère. Apparition de fièvre continue

à 38°-39°, toux, amaigrissement, foyer congestif au sommet du poumon droit, mais ni asthénie, ni arthralgie, ni sueurs profuses. Urines claires sans albumine. Intra-dermo-réaction à la mélitine de Burnet positive. Séro-diagnostic de Wright positif à 1/100 et 1/200 au Brucella abortus de Bang. Hémoculture : Micrococcus Mélitensis au 4^e jour.

4 injections de Trypaflavine : 0 gr. 10 puis 0 gr. 20 aux trois dernières injections. Amélioration dès la 1^{re}, la température revient à la normale. L'intra-dermo est négative après la 4^e injection, mais hémoculture difficilement positive.

Quatre mois après la sortie de l'hôpital, hémoculture et repiquage négatifs.

OBSERVATION N° 3 (Le Ghuiton, Négrié). — Contamination par le lait de chèvre. Céphalée, épistaxis, toux, expectoration muco-purulenté, pouls rapide, tymphos, hépato-splénomégalie, sueurs, arthralgies, foyer congestif de la base. Urines rares sans albumine. Hémoculture positive. Séro-diagnostic positif au mélitensis et à l'abortus. Epanchement séro-fibrineux avec mélitocoques dans le liquide. Evolution vers l'état ataxo-adyynamique, incontinence d'urine, délire.

Quatre injections de Trypaflavine à 2 % : 5 cc., 10 cc., puis 15 cc., enfin 20 cc. Amélioration de l'état général, mais hémoculture positive, 4 nouvelles injections de 0 gr. 20 chacune, l'hémoculture devient négative.

OBSERVATION N° 4 (Le Ghuiton, Négrié). — Contamination de laboratoire. Signes classiques de Mélitococcie. Hémoculture positive au mélitocoque et abortus. Séro-diagnostic positif à 1/640. Gonacrine à 2 % : 1^{re} injection de 8 cc. à 0 gr. 50 %. On augmente progressivement les doses. A partir de 15 cc., quelques vomissements, à partir de la 4^e injection, chute de la température à la normale. L'hémoculture faite alors est négative, donc guérison en 15 jours.

OBSERVATION N° 5 (Fontanel, Gonell). — Début par fièvre persistante, courbature, rachialgie, sueurs profuses, arthralgies. Séro-diagnostic confirme par positive à 1/500 au melitocoque et à l'abortus. Vaccin anti-melitococcique de Ranque et Senez à la dose de 1 cc. 50, 3 cc., 4 cc. Réactions violentes avec chute de la température. Orchite gauche peu douloureuse. On entreprend les injections intra-veineuses de Gonacrine très pénible pour le malade : tremblement, dépression, amaigrissement, diarrhée profuse, albuminurie notable. Arrêt de la Gonacrine. Autohémothérapie : 4 injections de 10 cc. Reprise de la température entre la 2^e et 3^e injection. Disparition de l'albuminurie et chute définitive de la température.

OBSERVATION N° 6 (Janbon, Rimbaud). — P... N..., 40 ans. Début par périodes fébriles avec douleurs pelviennes dans les lombes, le pubis, avec propagations vers les cuisses, toux sèche, sueurs, anorexie, amaigrissement. Séro diagnostic négatif. Injections de Gonacrine à 2 % : 2,5 cc. à la 1^{re}, puis 10 injections à 5 cc., puis 10 cc. La fièvre s'élève progressivement par grandes oscillations entre 37°-40°. Entre temps, séro-diagnostic positif. Hémoculture positive au 25^e jour. Nouvelles injections de Gonacrine : 15, puis 20 cc. Amélioration, puis guérison, mais à la dose de 20 cc. : troubles digestifs, pesanteur gastrique; diarrhées.

OBSERVATION N° 7 (Janbon). — C... J..., 40 ans.

Début par ondulations de 8 jours avec maxima à 40° ; sueurs profuses, amaigrissement, après arthralgies. Appari-tions des déterminations ostéo-articulaires : spondylite et sacro-coxite. Séro-agglutination de Wright positive à 1/200. Azotémie à 0,25 pour mille, légère albuminurie. L.C.R. : 0,8 éléments par mm³, albumine à 1 gr. 10 par litre. 7,25 de chlorure, B.W. négatif. 12 injections de stock-vaccin anti-

mélitococcique, 1 cc. tous les deux jours sans résultat. Après trois hémocultures négatives, avec séro-diagnostic positif à 1/200, une nouvelle hémoculture est positive au micrococcus mélitensis, séro-diagnostic positif à 1/500 ; Injections de Gonacrine à 1 % par des doses progressives de 0 gr. 10 à 0 gr. 50 de plus en plus espacées. Réactions de choc légères. Ictère, mais amélioration à la 3^e piqûre. Consolidation par 3 injections de 0 gr. 20, 0 gr. 30, 0 gr. 40.

OBSERVATION N° 8 (Aubert, Lisbonne). — J..., 48 ans.

Signes de mélitococcie. Agglutination positive à partir de 1/1000 jusqu'à 1/500. Echec de la vaccinothérapie. 4 injections de Gonacrine de 0 gr. 10, 0 gr. 40 ; la température tombe dès la 3^e piqûre.

OBSERVATION N° 9 (Aubert, Lisbonne). — J..., 19 ans.

Contaminé en même temps que son père (observation précédente). Agglutination positive à 1/500. Injection de Trypaflavine, mais arrêt par suite de difficulté pendant 15 jours pendant lesquels la température a continué à baisser. Le malade sort apyrétique, mais quelque temps après, reprise de la température à 37°5-38°3, fatigue, arthralgie. Il y a donc rechute pour insuffisance de traitement.

OBSERVATION N° 10 (Janbon). — G... Ch..., 32 ans.

Tableau de mélitococcie. Séro-diagnostic positif à micrococcus mélitensis à 1/500. Hémoculture positive. Injection de Gonacrine à 2 %, une piqûre tous les 2 jours, 0 gr. 10, 0 gr. 30, 0 gr. 50. A cette dernière dose, nausées, anorexie. On abaisse les doses à 0 gr. 30 ; puis à 0 gr. 40 avec de nouveaux vomissements. La fièvre qui est tombée à 37°3, remonte à 38°, nouvelle injection de 0 gr. 40. 20 jours après, nouvelle élévation thermique à 38°8 ; 30 cg. de Gonacrine font tomber définitivement la fièvre.

Septicémies à Pneumobacilles de Friedlander

OBSERVATION N° 1 (P. Abrami, Worms). — Homme de 25 ans.

Début lent en imposant pour une bacillose, mais examen de crachat négatif. Puis fatigue extrême, sueurs, céphalée, insomnie, état typhoïde, tempér. à 40°, foyer d'hépatisation au milieu du poumon gauche. Hémoculture négative jusque-là ; positive en 4 jours au pneumobacille de Friedlander. Expectoration purulente avec germes dans les crachats L'état général s'aggrave, abattement extrême, langue rôtie. Au 11^e jour de la maladie, injection de 0 gr. 40 de trypaflavine à 1 % suivie de baisse brusque de la température à 38°6. Une injection de 0,40 de produit est suivie de vomissement, mais la température tombe à 37°3. Au bout d'une semaine, convalescence.

OBSERVATION N° 2. (Ribadeau-Dumas, Chabrun). — Femme de 30 ans.

Passée d'un service d'accouchement après rétention placentaire, révision utérine et vaccination contre la variole. 20 jours après l'accouchement : brusquement température à 40°; délire, agitation, éruption bulleuse, renfermant du staphylocoque doré. Syndrome typhoïde grave, fièvre à 39°, pouls 80, dicrote, dissocié, agitation, confusion mentale, hépato-splénomégalie, assourdissement des bruits du cœur, urines rares albumineuses. Cet état s'accentue avec éruption de taches rosées lenticulaires, mais la fièvre oscille entre 38°-39°, pas de leucopénie. Séro-diagnostic négatif à Eberth et Paras A et B. Quatre hémocultures sur gélose Veillon : positives à pneumobacille de Friedlander. Apparition successive d'une phlébite des membres inférieurs et d'une pyélonéphrite avec,

dans les urines, du staphylocoque et un germe Gram négatif qui disparaît assez vite. Trois injections de Trypaflavine à 0 gr. 20, chute brusque de la température à 37°. Urée : 0,32.

Septicémies sans germes visibles

OBSERVATION N° 1 (Docteur Léon Tixier). — Fernand P..., 3 ans $\frac{1}{2}$.

Début par angine, température à 40°, vomissement, signes méningés, L.C.R. louche. Injection intra-rachidienne de sérum antiméningococcique polyvalent : 12 cc. Administration « per os » de 4 comprimés de Néo-Coccyll par jour pendant 4 jours : mais aggravation de la raideur, des vomissements, de la torpeur. Examen du sang : G.R. 3.120.000 ; G.Bl. 9.200 ; HB. 90 % avec 70 polynucléaires pour 100 leucocytes. Examen des yeux par suite de la torpeur, pupilles très floues, vaisseaux dilatés et tortueux ; œdème pupillaire précise à droite. P.L. : nombreux polynucléaires, pas de germes visibles, cultures négatives, pas de B. K., albumine 0 gr. 56. Injections intra-veineuses de Gonacrine après 2 jours à 0,05 puis 2 jours à 0,08. Nette amélioration après les 2 premières injections, une nouvelle P.L. donne un liquide clair, avec 5 éléments par mm³ (lymphocytes) sans germes visibles. Une escarre de la région fessière gauche nécessite 3 injections de propidon.

OBSERVATION N° 2 (Docteur Léon Tixier). — P... M..., 24 ans.

Début brusque par frissons, douleurs dans les membres, fièvre à 39°, angine, prostration. Traitement au salicylate de soude : 12 gr. « per os ». 4 jours, après son admission, éruption morbilliforme sur la face d'extension des membres et du dos, disparaissant en 3 à 4 jours sans desquamation. La température devient oscillante autour de 40°, avec oligurie,

gros foie, grosse rate. Hémoculture négative. Examen du sang: G.R. 5,640.000, HB. 90 %, G.Bl. 26.000, donc 82 % de polynucléaires neutrophyles, 7 % de grands, 9 % de moyens et 2 % de petits mononucléaires. Echec de l'argent colloïdal intra-musculaire. Intra-dermo à la meltine négative. On pense à une septicémie à méningocoques. Urée sanguine : 0,45. Deux injections de Gonacrine à 0 gr. 10 ont suffi à faire tomber la fièvre à 37°. Consolidation par 3 injections de Gonacrine à 0 gr. 20.

OBSERVATION N° 3 (Merle, Vauris, Blanc). — Sujet de 3 ans, robuste.

Début par état infectieux banal, suivi d'accès pseudo-palustres quotidiens, avec érythèmes cutanés sans aucun signe méningé. 20 jours après le début, syndrome cardio-vasculaire avec oppression, hypotension, souffle systolique de la base et assourdissement des bruits du cœur faisant craindre une endocardite maligne. Cependant, appétit conservé, pas d'amaigrissement. Anémie à 3.800.000. Quatre hémocultures négatives, recherche des méningocoques dans le mucus du rhino-pharynx, négative. Séro-diagnostic négatif. Echec du salicylate, de l'uroformine, de l'autohémothérapie. Injection de 0 gr. 70 de Gonacrine en 4 fois. Les accès augmentent d'abord en fréquence, puis chute brusque et définitive de la température.

OBSERVATION N° 4 (M. Renaud). — Malade 40 ans.

Avec un cancer de l'utérus. Phénomène infectieux important avec température à 40°, frissons, malaises, sans aucune localisation. Malgré balnéation, état général grave ; apparition sur la cuisse des placards ovalaires violacés, légèrement indurés. Souffle systolique de la pointe. Après une détente, nouvelle poussée de lésions cutanées et de l'état infectieux. Hémoculture négative. Après injection de Gonacrine, la fièvre descendue à 37°, remonte légèrement à 38°, pour redescendre définitivement.

Septicémies à Micrococcus Catarrhalis

OBSERVATION N° 1 (Hugonot, E. Friess).

Début par élévation brusque de la température qui prend le type pseudo-palustre à forme tierce, mais pas de splénomégalie ni hématozoaires dans le sang, formule leucocytaire normale. Hémoculture en bouillon ordinaire : coccus Gram négatif, ne donnant aucune fermentation sur les milieux usuels, non agglutinable par les sérums anti-méningococciques A et B ou C, possédant les caractères du *Micrococcus catarrhalis*. Agglutination positive au 1/150 du germe par le sérum du malade. Trois injections intra-veineuses de Gonacrine à 2 % : 5 cc. à 2 jours d'intervalle. Guérison.

OBSERVATION N° 2 (Docteur Léon Tixier). — Jeune homme de 15 ans.

Début à allure de rhumatisme articulaire aigu avec localisations douloureuses à l'épaulé droite, fièvre élevée. Echec du salicylaté de soude. Congestion pleuro-pulmonaire droite. Irido-cyclo-chloroïdite de l'œil droit. Hémoculture négative. Examen de la flore pharyngée : *Micrococcus catarrhalis*. Cinq injections intra-veineuses de Gonacrine, soit 0 gr. 90 de produit actif.

Septicémies à Gonocoques

OBSERVATION N° 1 (Professeur Lemierre).

Injection gonococcique avec arthrite du poignet droit évoluant par poussées fébriles survenant à intervalles irréguliers. Après 0 gr. 20 de trypaflavine : apyrexie de 5 jours. Au 6^e jour : frissons, température à 40°4, exacerbation des douleurs du poignet. Sang : hyperleucocytose à 23.000 G.Bl.

Hémoculture positive à gonocoques. On injecte 0 gr. 40 de trypaflavine. La fièvre tombe le lendemain mais remonte à 39° au bout de 4 jours pour descendre définitivement à la normale.

OBSERVATION N° 2 (Lévy-Valensi, St de Sèze, Imbrosa).

— Sujet de 36 ans.

Atteint d'une polyarthrie infectieuse aux genoux et aux chevilles, aux membres supérieurs. Douleurs vives. Ponctions du genou : gonocoques. Examen de l'exudat urétral : gonocoques. Hémoculture positive. Eruption papulo-vésiculeuse. Echec du vaccin. Gonacrine intra-veineuse : solution à 1 % : 12 injections consécutives associées à un abcès de fixation. Guérison 15 jours après le traitement, mais il persiste une douleur à la hanche gauche avec destruction de la tête et ankylose.

OBSERVATION N° 3 (Docteur Léon Tixier). — Homme de 23 ans.

Pourvu d'une urétrite agüe gonococcique, subitement angine pullacée, température à 40°, céphalée, secousses douloureuses à la tête, oppressions, toux, dyspnée. chaque accès termique dure de 3 à heures. Etat général mauvais. Hémoculture négative. Injection de Gonacrine : 0 gr. 20, 0 gr. 40, 0 gr. 10. La température tombe à 37°.

CHAPITRE II

LA GONACRINE

Propriétés physiques, chimiques

Le rochlorométhylate de 3-6-diamino-acridine, ou acriflavine neutre des Anglais, ou Gonacrine et son chlorhydrate ou acriflavine acide ou Trypaflavine, seuls produits usités en France, dérivent de l'acridine, diphénopyridine à noyau tricyclique.

Cette dernière matière colorante est extraite de la partie du goudron de houille appelée huile à anthracène.

La Gonacrine ou Trypaflavine ou jaune d'acridine se présente comme une poudre jaune brun, inodore, amère, soluble dans l'alcool, la glycérine et l'eau tiède de préférence (1/5). Thermostable jusqu'à 120°, résistante à l'ébullition, elle doit être conservée dans des flacons de verre brun à l'abri de la lumière. Elle ne doit pas être chauffée à 100°, mais tyndallisée à 70° pendant une heure.

On utilise dans le commerce la Trypaflavine en solution à 1 % ; la Gonacrine en solution à 2 %, pour

injections intra-veineuses. Certains auteurs les ont utilisées en solutions à 1/20.000 ou 1/50.000 en injections intra-rachidiennes.

Physiologie

Ces dérivés acridiniques sont des substances diffusibles, imprégnant rapidement l'organisme, et s'éliminent par les urines qu'ils rendent phosphorescentes.

Cette élimination est, d'après Lemoine, massive dès la première heure (6/10) puis diminue par échelons successifs. Elle est complète en 36 heures pour 5 cc. d'une solution à 1/50, en 48 heures pour 10 cc. de la même solution.

Le passage de la Gonacrine n'influe en rien sur le chimisme rénal, mais la vitesse de l'élimination dépend de la perméabilité du rein. Rapide chez les enfants et les jeunes adultes à reins intacts, elle est plus lente chez les hépato-rénaux, chez les vieillards à rein scléreux, où l'acridine peut être facteur d'ictère grave ou d'urémie mortels.

La courbe de fluorescence de sérum est parallèle à celle des urines. Neufeld et Schiermann trouvent un taux de 1/120° à la dose injectée en un quart d'heure. Les modifications sanguines telles que l'anémie pour Drudin, la leucocytose pour Bohland, la mononucléose relative pour Stephan ne sont que des phénomènes passagers et infidèles. Plus intéres-

sant est le rôle du système réticulo-endothélial, qui, lésé par les toxines, verrait son activité renforcée par la Gonacrine, alors que normalement il en est peu influencé. Les recherches expérimentales de Buk, Beringer, Gundel, ont établi la réalité du passage de la trypaflavine dans le L.C.R. D'après ces auteurs, les méninges saines seraient imperméables à la trypaflavine intra-veineuse, mais le passage se fait si elles sont enflammées par l'irritation microbienne.

Pouvoir bactéricide

A l'encontre des autres matières colorantes, comme la tryphénylméthane, ses dérivés et les antiseptiques usuels, la Gonacrine verrait son pouvoir bactéricide augmenté en présence du pus, du sérum et de toute matière protéique. Ce point de vue de Browning a été confirmé par Ellinger.

Le pouvoir bactéricide de la Gonacrine in-vitro est très grand, d'après les études de Neufeld, Schiermann, Baumgarten. Maurice Renaud estime qu'il se maintient encore à des taux de 1/15.000.000. Ce pouvoir antibactérien s'explique aussi bien « in vitro qu'in vivo ».

Izar a noté :

In vitro : l'action d'arrêt sur les cultures de méningocoques se fait à la dose de 1/200.000. La germination est retardée de plusieurs jours. A la

dose de 1/20.000, la gelose ensemencée reste indéfiniment stérile.

In vivo : il a pu stériliser les porteurs de germes en 2-3 jours, et pense qu'il n'est pas impossible qu'il y ait un moment optimum pour lancer le médicament dans la circulation dans les grandes infections.

Beck, Beringer, Gundel, après essai sur les différents produits (urotropine, solganal, cyclotropine, septiode) sur la méningite par dosage sur le L.C.R., ont conclu à l'efficacité supérieure de la trypaflavine, mais préconisent l'injection intra-rachidienne comme seule voie utile pour l'introduction du médicament.

Toxicité

Après une certaine vogue, de nombreuses publications ont dénoncé la toxicité soit expérimentale, soit clinique de la Gonacrine.

Browning et Cohen en Angleterre, Bohnand en Allemagne, ont établi que la dose cliniquement utile de trypaflavine est au maximum de 0 gr. 01 par kilo de poids corporel et que la dose toxique est 10 fois supérieure. Liengme ramène au contraire le rapport de la dose usuelle à la dose toxique à la proportion de 1/4 et même de 1/3. Mark, Olesker, Sternberg et la Maison Bayer, estiment aussi que la dose de 0 gr. 01 par kilo de poids corporel est la dose optima.

Levrat, Badinand, ont au point de vue expérimental ; Ch. Richet fils et Couder, Brulé et Lenègre, Bénard et Tassin, Architov, le Professeur Lemierre au point de vue clinique, ont signalé des cas d'ictère grave, d'urémie, parfois mortels après acridinothérapie, parfois après des doses minimales et univales.

Cette toxicité est donc réelle ; cependant, sur une longue expérience de 180.000 intra-veineuses de gonacrine, Jausion et ses élèves constatent que dans une certaine limite la Gonacrine peut être administrée sans danger. La toxicité de la Gonacrine, corps caryoclasique pour Dustin, dépend de la dose employée, de l'intégrité du foie et du rein du malade, des lésions antérieures que les microbes ont pu produire sur les deux organes, de son élimination à travers l'organisme.

Le Professeur Lemierre et Jausion ont pu écrire « Les accidents graves ne sont survenus qu'au cours d'infections qui pouvaient avoir déjà lésé le foie et le rein : fièvre typhoïde, endocardite maligne », et « La trypaflavine, si son efficacité reste douteuse, semble ne présenter que peu de nocivité et pouvoir être employée sans crainte dans les états les plus graves ».

.

CHAPITRE III

LE TRAITEMENT DES SEPTICÉMIES

Indications et contre-indications

Il s'ensuit que dans le traitement des septicémies graves par la Gonacrine, le rôle du foie et du rein est primordial. Avant d'entreprendre le traitement, il convient de faire :

- un examen complet du malade,
- un bilan de l'intégrité anatomique et fonctionnelle du foie et du rein,
- un dosage de l'urée sanguine. Weschler estime que le taux de 0 gr. 40 0/00 est le taux limite, et on ne doit pas injecter de Gonacrine à partir de 0 gr. 50 % d'azotémie.

Jausion se contente, dans la majorité des cas, de vérifier la tolérance urinaire par l'étude de la fluorescence des urines à la lumière de Wood qui permet de déceler le produit même à une faible concentration. Il exige pour continuer le traitement une élimination quasi-totale en 3 jours pour les doses de 0 gr. 10 de Gonacrine.

Ainsi, la Gonacrine est formellement contre-

indiquée chez tout sujet porteur d'une tare hépatorenale antérieure, d'une néphrite aiguë ou chronique, ceux dont le taux d'urée dans le sang dépasse 0 gr. 50, et dont l'élimination du produit dépasse trois jours.

Bien que parfois efficaces contre les streptocoques et les staphylocoques, nous pensons qu'il faille réserver la Gonacrine aux infections graves à germes Gram négatif, par suite de son affinité particulière :

Méningococcémies, surtout à méningocoque B, si rebelle à d'autres thérapeutiques.

Mélitococcies.

Septicémies à pneumobacilles de Friedlander pour hâter la guérison qui, quand elle se fait, est toujours traînante et longue.

Septicémies à gonocoques, à micrococcus catarhalis.

Enfin, aux septicémies graves, à allure pseudo-palustre sans germes décelables.

Posologie

On emploie des solutions de Gonacrine à 1 % ou à 2 %, en ampoules de 0 gr. 10 ou 0 gr. 20. Si au cours de l'injection des réactions sont trop vives, Weschler conseille une dilution à 1/200 par addition de l'eau distillée.

La dose de 0 gr. 01 par kilo de poids semble

à différents auteurs trop forte. Vaucher et Uhrig conseillent de l'abaisser à 0 cgr. 75 par kilo de poids corporel.

Chez les adultes, tolérants, on peut injecter de 0 gr. 10 à 0 gr. 20 ; le maximum de la dose à injecter en une fois pour Lechertier serait de 0 gr. 50. Chez les sujets dont on suspecte l'intolérance, il convient de commencer par 0 gr. 05.

Chez les enfants, dont les organes sont intacts le plus souvent, on peut injecter de 0 gr. 02 à 0 gr. 10. Weschler estime à 0 gr. 01 par année d'âge et par jour, la dose utile.

Les intervalles entre les injections sont variables :

- quotidiennes dans les cas graves,
- tous les 2 à 3 jours dans les cas moyens,
- tous les 3 à 4 jours dès amélioration ou quand les doses sont fortes.

Voies d'administration

Il existe deux voies seules utilisables :

a) *Voies veineuses.*

Chez les adultes et les grands enfants, l'injection se fait dans la veine médiane basilique. Elle doit être strictement endo-veineuse et très lente pour éviter les escharres et les accidents de choc.

Chez les jeunes enfants et nourrissons, l'injection peut se faire : soit dans la veine jugulaire ex-

terne. Elle est délicate du fait de la petitesse, de la friabilité et de la mobilité du vaisseau. On emploie une aiguille très fine, à biseau court ou mieux en platine légèrement coudée. La technique en est la suivante : l'enfant est mis en décubitus latéral, la tête en bascule sur le côté et en arrière, pour dégager la région du sterno-cléido-mastoïdien. Des aides maintiennent solidement l'enfant. Un de ceux-ci empêche le retour du sang en comprimant la veine au-dessus de la clavicule. L'opérateur, un doigt sur l'extrémité distale de la veine, pousse doucement la solution de Gonacrine en s'assurant qu'il est bien dans la veine et seulement dans la veine.

— Soit dans le sinus longitudinal supérieur, plus commode et plus facile chez le nourrisson.

b) *Voie intra-rachidienne.*

Préconisée par certains auteurs dans certaines méningites cérébro-spinales, elle reste cependant une voie d'exception. Cette voie est en général contre-indiquée par suite de l'action irritante de la Gonacrine sur les tissus nerveux et méningés (Docteur Tixier).

Médication associée

A côté du traitement symptomatique, nous pouvons associer à la Gonacrine d'autres moyens thérapeutiques. C'est d'ailleurs souvent après échec de ces traitements qu'on vient à la Gonacrine.

a) *Sérums et vaccins spécifiques.*

Ils ont perdu beaucoup de leur importance depuis l'avènement de la chimiothérapie. Le sérum antiméningococcique n'est surtout efficace que par la voie intra-rachidienne. Mais dans le cas de méningococcémie sans méningite, Flexner et Amoss, Anstrom ont montré expérimentalement que la septicémie ne se complique de méningite que si on crée un point d'appel par irritation des méninges à la suite d'injection de sérum. Reilly et Coste ont montré d'autre part que l'efficacité des injections de sérum, quelle que soit la voie employée, ne se produit qu'après une certaine sensibilisation de l'organisme. Le risque constant de la méningite dans les méningococcémies demande un traitement abortif et précoce par la chimiothérapie. Dans certains cas, non seulement le sérum peut être inefficace, mais il peut créer un état de résistance à d'autres médicaments, tel que les sulfamides (Docteur Tixier).

La vaccination, bien qu'ayant donné des résultats, ne semble pas très efficace.

b) *Les métaux colloïdaux :*

Le novarsénobenzol, l'iodobismuthate de quinine ou quinby, ne donnent que des résultats inconsistants et ne sont pas sans danger, dans le traitement de la fièvre ondulante.

c) *Médication de choc.*

Dans la plupart des septicémies graves, telles

que les méningococcémies et les gonococcémies, on peut essayer le traitement de choc :

autohémothérapie, autosérothérapie, peptone ;

lactothérapie. Setbon emploie du lait de chèvre guérie de brucellose en injection sous-cutanée à des doses de 5 cc. chez l'adulte et 2 cc. chez l'enfant ;

vaccinothérapie intra-veineuse : vaccin T.A.B., employé en Amérique, Endoprotéine à la dose de $\frac{2}{10}$ de cm³ (Cambessedes), mélitine à la dose de $\frac{1}{4}$ de cc. (Durand). Mais le Professeur Lemierre estime qu'il y a danger d'introduire dans le courant sanguin un produit aussi riche en antigène que l'endoprotéine qui ne doit être employée que par la voie cutanée,

d) *Abscès de fixation.*

Inopérants dans la mélitococcie, les abcès de fixation peuvent rendre de grands services dans les grandes pyrexies. On utilise de l'essence de térébenthine pure, de préférence vieillie, à la dose de 1 cc. 5 chez l'adulte ; de $\frac{1}{4}$ de cc. chez l'enfant au dessous de 2 ans ; de $\frac{1}{2}$ cc. au-dessus de 2 ans.

L'injection, rigoureusement sous-cutanée, doit être faite, d'après Fochier, à deux travers de doigts au-dessus de l'ombilic et à un travers de doigt de la ligne médiane, ou à la face externe de la cuisse.

Si l'abcès ne prend pas, après 24 heures, on fait une 2^e injection, et une 3^e et 4^e les jours suivants. Si les abcès ne prennent pas, le pronostic peut être

très grave. Cependant parfois, par suite des injections successives, ou par suite d'une amélioration de l'état général, on voit se réveiller les abcès dans l'ordre inverse de leur production.

e) *Sulfamides*.

C'est, sans conteste, avec la gonacrine, les médicaments les plus efficaces à l'heure actuelle, donnant souvent des guérisons rapides et inespérées. Le sulfamide absorbe « per os », passe rapidement dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien. Le pouvoir bactéricide est en rapport avec la concentration du produit dans le sang, mais il est inutile de dépasser la dose clinique de 8 grammes, administrée par fractions et d'une façon continue. Dans certains cas, on peut utiliser les sulfamides, en dehors de la voie orale :

— voie intra-musculaire : profonde, on peut y recourir dans les cas graves et en cas d'intolérance digestive ;

— voie intra-rachidienne. Elle est utilisée dans les méningites, soit après intolérance par voie digestive, soit par concentration trop faible du produit dans le L.C.R. On emploie surtout le 1162 F en solution à 0 gr. 8 %, en donnant 0 gr. 18 (10 cc.) à 0 gr. 24 (30 cc.), la soluseptazine à 6 ou 3 %. Le soludagenan, par son solvant sodique, risque de donner des paralysies et doit être réservé à la voie intra-musculaire.

Incidents et accidents

Les accidents imputables à la Gonacrine sont, le plus souvent, légers et passagers. Des auteurs en ont, cependant, signalés des cas mortels.

A. — Choc gonacrinique. Quinze à dix-huit secondes après l'injection, le malade peut accuser une sensation d'amertume et de brûlure à la bouche, de constriction laryngée et de chaleur périnéale. A des doses plus fortes ; on note des palpitations, des vertiges, tachycardie à 90 ou 100, ou bradycardie (Salvato di Vighi) vultuosité du visage suivie de pâleur, nausées et vomissements, parfois diarrhées (Soutter). Augé a vu, après 5 cc. de Gonacrine à 2 %, une exagération des sécrétions, angoisse, étouffement, se répétant pendant cinq jours. Ces manifestations seraient dues à un choc sympathicotonique suivi de crise vagale (Jausion).

Le soir, après l'injection, il peut exister une petite poussée thermique due aux impuretés du produit employé, on ne doit employer que des solutions bien limpides.

B. — Injection en dehors de la veine. Dans ce cas il se produit une douleur vive au moment de l'injection, suivie d'une escarre allant du petit bourbillon résorbable en 3 semaines à l'escarre franche avec centre parcheminé, jusqu'à l'aspect pseudo-phlegmoneux.

Le traitement se fait par les compresses chaudes, ou l'incision ou l'ablation des tissus sphacelés.

C. — Injection intra-artérielle de Gonacrine dans l'artère humérale, produit un choc important. Dans les cas légers, on note un œdème blanc, débutant à la main, avec érythème urticarien. Dans les cas graves, il se produit une coloration érythro-ecchymotique avec phlyctènes remplis de jaune d'acridine, sensation de doigt mort, angoisse. Jausion, Melun, en ont rapporté des cas. Carillo y Barralt a noté la persistance pendant des semaines des placards pigmentaires à l'endroit des papules. Ce choc artériel serait dû, pour Portilla, à une capillarite et œdème vaso-paralytique. Jausion admet en plus l'action tinctoriale du médicament, plus forte par voie artérielle que par voie veineuse.

D. — Coup de lumière acridinique. Comme tous les corps florescents, la Gonacrine transforme les rayons de longueurs d'onde courte en rayons de longueur d'onde plus grande et plus pénétrants, en l'espèce, les radiations aux confins des rayons ultraviolets. Le corps muqueux de Malpighi laisse ainsi pénétrer les rayons dans les couches plus profondes de la peau. Cette photosensibilisation est plus active au printemps, en automne, au bord de la mer, en montagne.

En plus de cette action photodynamique, la Gonacrine a des actions végétotropes, c'est-à-dire

qu'elles sont mélanogènes et trichogènes, d'où hale de la peau et hypertrichose durant plusieurs mois. Le traitement se fait par les antiphotocatalyseurs : resorcine en cachets de 0 gr. 25, ou pyrocatechine en injection intra-veineuse de 5 milligrammes.

E. — Accidents chimio-biologiques. On a noté une exaltation des virus latents : réveil des acnés, furunculoses. Lebourris a noté une stomatite intense. Clara, Lebœuf, Mosimoto une éruption urticaire. On a vu des éruptions morbilliformes, scarlatiniformes, qui seraient d'origine toxique pour Patoir, biotropique pour Jausion.

F. — Accidents hépato-néphritiques :

1° Accidents hépatiques. L'accumulation de la Gonacrine par suite d'injections successives donne une teinte subictérique de la peau. Cependant on a signalé des ictères francs d'origine gonacrinique : Gorce en a signalé un cas, Jausion 3 cas et, à ce propos, il pose le même problème que les ictères, après traitement de la syphilis par les arsénobenzols. Bernard et Tassin ont eu un cas d'ictère grave, mortel chez un sujet de 33 ans, porteur d'une endocardite maligne à streptocoque, après une dose unique de 0 gr. 20 de trypaflavine à 1 %.

2° Accidents rénaux. Mais souvent en note des accidents rénaux, qui seraient dus à l'action nocive de la Gonacrine sur les cellules rénales ou à son pouvoir urémigène.

Ch. Richet fils et R. Couder ont présenté à la Société Médicale des Hôpitaux deux cas d'azotémie aiguë : l'une suivie de guérison, avec azotémie à 4 gr. 0/00 et albuminurie après 6 injections quotiennes de 0 gr. 20 de trypaflavine à 1 % ; l'autre mortelle, chez une femme de 48 ans avec oligurie, albuminurie à 0 gr. 50, azotémie à 4 gr. 85 après une dose unique de 0 gr. 20.

Architov en a noté un cas curable de 1 gr. 04 d'azotémie, après 0 gr. 70 de trypaflavine à 2 % au total.

Brulé et Lenègre ont présenté 2 cas d'azotémie mortelle chez deux typhiques graves.

a) le premier reçoit en 5 jours 4 injections à 0 gr. 20 de trypaflavine. Azotémie à 3 gr. 06, coma et mort ;

b) le deuxième a reçu 2 injections de 0 gr. 20 et meurt avec urée sanguine à 1 gr. 95.

A l'encontre de ces cas mortels, Gaté, Tourniaire et Michel, Dorche n'ont, sur 19 cas, trouvé qu'une seule albuminurie et un subictère léger.

Jausion a dosé systématiquement l'azotémie chez un grand nombre de malade et n'en a pas trouvé d'augmentation exagérée.

D'autre part, certaines maladies telles que la fièvre typhoïde, peuvent donner en dehors de toute trypaflavine, des néphrites azotémiques ne se révélant que par l'augmentation de l'urée sanguine sans oligurie ni albuminurie.

Il est possible que, toute susceptibilité individuelle à part, les cas d'intoxication grave doivent être rapportés à des maladies qui ont lésé, au préalable, le foie et le rein. (Professeur Lemierre.)

CONCLUSION

Les septicémies graves à germes Gram négatifs ou sans germes visibles à allure typhoïde ou pseudo-palustre souvent rebelles à des médications usuelles sont justiciables de la Gonacrine.

Le pouvoir bactéricide puissant de la Gonacrine est encore augmenté par l'affinité particulière pour les microbes réputés difficiles à traiter tels que les méningocoques B et les mélitocoques.

Associés ou non à d'autres thérapeutiques, la Gonacrine doit être administrée par voie strictement endo-veineuse avec une solution de 1 % ou 2 %. Elle doit être limpide et injectée très lentement.

Elle est prescrite à des doses variables suivant l'âge et la gravité de la maladie, après vérification de l'intégrité anatomique et fonctionnelle du foie et du rein.

La posologie varie entre :

0 gr. 02 à 0 gr. 10 chez les enfants,

0 gr. 10 à 0 gr. 40 chez les adultes.

Il convient de commencer par des doses faibles pour tâter la susceptibilité du malade.

La toxicité du jaune d'acridine est une question de tolérance individuelle et dépend de l'état hépatorénal qui conditionne son élimination.

Ainsi conçue, la Gonacrine rend encore de nombreux services, malgré l'apport chaque jour plus grand d'autres médicaments, dans le traitement des septicémies graves, là où d'autres thérapeutiques ont souvent échoué.

Vu : *Le Doyen,*
BAUDOUIN.

Vu : *Le Président,*
AL. LEMIERRE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- P. ABRAMI et R. WORMS. — Septicémie à pneumo-bacille de Friedlander, avec localisations pulmonaires. Injection de trypaflavine. Guérison rapide. S. M. H., 14-3-30, p.479.
- ARCHITOV. — Un cas d'urémie par trypaflavine. Progrès Médical, 14-3-31.
- AUBERT et LISBONNE. — Deux cas de fièvre ondulante traitée par la Gonacrine. Soc. Méd. et Bio. de Montpellier, 25-1-29, p. 161.
- AUGÉ. — Réaction immédiate et violente à la suite d'une injection de Gonacrine. Bul. de la Soc. Pat. Exo., T.21. 1928, p. 713.
- BECK, BERINGER, GUNDEL. — Munch. Med. Woch., n° 33. 12-8-32.
- R. BÉNARD et TASSIN. — Un cas de mort par ictère grave après injections de dérivés acridiniques. Les accidents graves et mortels consécutifs à l'usage de la trypaflavine. S.M.H. 12-2-30.
- L. BETHOUX. — Fièvre de Malte traitée et guérie par les injections de trypaflavine. S.M.H., 7-2-30, p.206.
- K. BOHLAND. — Intravenöse anwendung des Trypaflavin bei infektions Krankheiten. Deutsch med. Woch. Leipzig, 1919, n° 29.

- BOTZEL. — Traitement de la méningococcémie, forme latente par injections intra-veineuses de trypaflavine. *Mediz. klin.*, 17-1-30.
- Y. BOURDE. — A propos du traitement des septicémies. *Soc. de Chir. de Marseille*, 14-1-35.
- BROWNING. — Chimiothérapie des infections pyogènes et propriétés des composés antiseptiques. *Bri. med. jour.* 29-10-21 et 1927.
- BRULÉ et LENÈGRE. — Grandes azolémies au cours des fièvres typhoïdes traitées ou non par la trypaflavine. *S.M.H.*, 5-12-30, p. 177.
- COSTE. — A propos des méningococcémies. *Paris Méd.* 22-12-38.
- A. COSTEDOAT. — Crampes parcellaires douloureuses au cours d'un traitement par un sel d'acridine. *S.M.H.*, 21-5-34.
- DARRE et LAFAILLE. — Un cas de fièvre de Malte guérie par les injections de trypaflavine. *C.R. de l'Académie de Méd.* 16-10-28.
- DARRE, AL. BERDET, LAFAILLE. — Chimiothérapie de la septicémie à méningocoques subaiguë par injections de trypaflavine. *Soc. Bio.* 15-12-28, p. 1835.
- R. DEBENETTI. — Les accidents consécutifs à l'acridinothérapie. Le pseudo-tétanos sérique. *L'art méd.* n° 114. 31-3-30.
- DEBONO. — Traitement de la fièvre ondulante. *Lancet* 1935, p. 374.
- H. ESCHBACH. — Le jaune d'acridine dans le traitement de la méningite cérébro-spinale. *S.M.H.*, 23-10-36, p. 1364.
- FONTANELL et GONELL. — Fièvre de Malte et Gonacrine. *Soc. des Sc. Méd. et Bio. de Montpellier et du Languedoc méditerranéen.* 1929.

FORNARA. — Considérations sur un cas de Méningococcémie avec méningite par méningocoque. B. Bruxelles méd., n° 5, 30-11-30.

HAUTEFEUILLE. — Traitement de la méningite cérébro-spinale avec phase septicémique. Gazet. méd. de Picardie, n° 105, 3-32.

HUGONDT et FRIESS. — Septicémie pseudo-palustre à micrococcus catarrhalis. S.H.M., 24-11-33.

IZAR. — Thérapeutique actuelle de la méningococcémie. Toulouse, 1-6-30.

JANBON et RIMBAUD. — Déferescence rapide et définitive dans un cas de mélitococcie à la suite d'injection de Gonacrine. S.M.B. de Montpellier, 12-30.

JANBON et DUPOMOI. — Fièvre ondulante de longue durée avec détermination ostéo-articulaires persistantes traitée par la Gonacrine. S.M.B., 25-1-29.

Philipp JANSON. — Considérations sur le champ d'indication de l'acridine. Aertzliche Korrespondenz, n° 1, 1933.

JAUSION, PECKER, MEDIONI. — Les accidents de l'acridinothérapie. Innocuité des doses usuelles. S.M.H., 6-3-31.

KARTAGENER et RAMEL. — Sur un cas d'intoxication par la trypanflavine sous forme rénale. Kli.Woch. n° 30, 23-7-32.

LAIGNEL-LAVASTINE et FRUMOSAN. — Méningite cérébro-spinale apyrétique avec hâle solaire acridinique déclenchant l'installation d'une psychose polynévritique chez un alcoolique. S.M.H., 24-6-32.

LAROCHE et BROCARD. — Septicémies à pneumo-bacille de Friedlander, mort avec azotémie survenue à la suite d'injection de Gonacrine. Bul. des Mém. S.M.H., 23-4-37.

A. LE BOURRIS. — Un cas de stomatite à la suite d'injection IV de Gonacrine. *Rev. de Stom.* 10-10-26.

LE GHUITON et NEGRIE. — Deux cas de mélitococcie traités par les sels d'acridine. *S.M.H.* 14-11-30.

LEMIERRE. — Note sur l'emploi de la trypaflavine dans les infections graves. *Paris méd.* 5-12-25.

LEMIERRE et CATTAN. — Néphrite azotémique de la fièvre typhoïde. *Paris méd.* 18-10-30.

LEMIERRE. — A propos des azotémies constatées après les injections de trypaflavine. *S.M.H.*, 5-12-30.

LEMIERRE et MAHOUDAU-CAMPOYER. — Un cas de brucellose contractée en Lorraine. Traitement par le jaune d'acridine. Guérison. *Psychose post-infectieuse. S.M.H.*, 4-3-32.

J. LEMOINE. — Contribution à l'étude du chlorhydrate de diamino-méthyl-acridine ou Gonacrine, et de ses indications thérapeutiques. Thèse, Paris 1926.

LEVRAT et BADINAUD. — Néphrite aiguë expérimentale et azotémique par la trypaflavine. *Jou. Méd. de Lyon*, 5-1-29.

LIENGME. — La toxicité de la trypaflavine. *Schweiz. med. Woch.* 21-9-29.

LISBONNE, COURAUD et JANBON. — Vaccinothérapie et chimiothérapie de la fièvre ondulante. XX^e Congrès méd. de Montpellier, 1929.

MARCERON. — Éruptions observées au cours du traitement par le jaune d'acridine. *Soc. fr. de derm. et syphil.* 10-11-27.

MERLE, VAURS, BLANC. — Septicémies pseudo-palustres guéries par l'acridine, pas d'identification possible du germe microbien. *S.M.H.*, 23-5-30, p. 928.

- PEHU et Mlle LAMBERT. — Guérison d'une méningite cérébro-spinale à méningocoque par la Gonacrine chez un enfant de 2 ans. S.M.H., Lyon 10-2-31.
- A. PATOIR et G. PATOIR. — Incidents et accidents au cours de l'acridinothérapie. Bul. Gén. de Thér., n° 8, Sept. et Oct. 1933.
- P. PORRET. — Contribution à l'étude des dérivés acridiniques en thérapeutique. Thèse, Paris 1937.
- J. PRIET. — Chimiothérapie de la méningococcémie par le jaune d'acridine. Thèse, Paris 1929.
- RATHERY et MARIE. — Rapport sur un coup de soleil acridinique consécutif à des injections intra-veineuses de try-paflavine. Revue Méd., 2-9-26.
- REILLY et COSTE. — Au sujet de traitement de quelques septicémies. Bul. méd. n° 12, 16-3-29, p. 326.
- RENAUD (M.). — Heureuse influence d'une injection de gonacrine sur l'état infectieux grave avec bactériémie. S.M.H. 21-3-30, p. 470.
- RIBADEAU-DUMAS et CHABRUN. — Sur un cas de septicémie à bacille de Friedlander et à staphylocoques dorés après l'accouchement. S.M.H., 29-7-27, p. 1323.
- RICHT (Ch.) fils et Ray. COUDER. — Deux cas d'azotémie try-paflavinique. Etude critique et expérimentale. S.M.H. 21-11-30, p. 1690.
- ITTER. — Zur wirkungs weise und anwendung des Trypaflavins. Deu. zeit. f. cir. Leipzig, 1920. CLIX.
- SACCO (V.). — Sui pericoli inerenti alla acridinoterapia Ri-forma med. 47 : 1145-1147, 27-7-31.
- SAILLARD. — La Gonacrine comporte des contre-indications. Maroc méd. 2-38, p. 73.

SALWEN. — La trypaflavine dans les états septiques par voie intra-veineuse. *Sven. Läkare*. Stockholm 1923.

TIZIER (L.). — Maladies graves d'allures septicémiques avec localisations articulaires prédominantes, guéries par les injections intra-veineuses de jaune d'acridine. *Arch. de Méd. des Enf.* t.XXXV, n° 10, 10-32.

TIXIER (L.) et BARDIN. — La Gonacrine dans les septicémies à germes Gram négatifs. *Revue méd. fran.* Juin 1934.

TIXIER (L.). — Le traitement des méningites aiguës par les sulfamides. *Arch. de Méd. des Enf.* t.XLI, 10-38.

VAUCHER et Mlle UHRIG. — Traitement chimiothérapique des septicémies. *Paris Méd.*, 3-12-27.

VEILLON, R. MARTIN, ROUX. — Un nouveau cas de septicémie à méningocoques à type pseudo-palustre, guérie par la chimiothérapie. *S.M.H.* 1929, p. 1343.

WECHSLER BORIS. — Le traitement des septicémies par les dérivés de l'acridine. Thèse, Paris 1932.

WHITBY. — Chimiothérapie dans les injections bactériennes. *Lancet*, 12-11-38.